

UNTERSUCHUNGEN ZUR HÄUFIGKEIT
UND ZUM KLINISCHEN BILD
DES PHOSPHATMANGELSYNDROMS

von

MAXIMILIAN BOCK

aus

WINDISCHBERGERDORF

1981 № 464

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

UNTERSUCHUNGEN ZUR HÄUFIGKEIT UND ZUM KLINISCHEN BILD DES PHOSPHATMANGELSYNDROMS

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

MAXIMILIAN BOCK

aus

WINDISCHBERGERDORF

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Priv.-Doz. Dr. F. Matzkies
Korreferent: Prof. Dr., L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.1981

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Einleitung	S. 1
Physiologie des Phosphorstoffwechsels	S. 3
Pathophysiologie des Phosphorstoffwechsels	S. 8
1.) Hypophosphatämie	S. 8
2.) Hyperphosphatämie	S. 11
Bestimmung des anorganischen Phosphors im Serum	S. 14
Klinische Ursachen des Phosphatmangels	S. 16
Klinische Symptome des Phosphatmangels	S. 19
1.) Direkt erkennbare Symptome	S. 19
2.) Indirekte und komplikationsfördernde Symptome	S. 20
Untersuchung zum Phosphatmangelsyndrom	S. 23
1.) Einleitung	S. 23
2.) Methodik	S. 23
3.) Ergebnisse	S. 24
a) Beschreibung der Daten	S. 24
b) Phosphatmangel in Bezug zu bestimmten Grundkrankheiten	S. 26
c) Phosphatmangelsymptome und ihre Häufigkeit	S. 27
4.) Diskussion	S. 30
Zusammenfassung	S. 44
Tabellenanhang	S. 47
Literaturverzeichnis	S. 59



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546215_0079

Allgemeine Einleitung

In den letzten Jahren mehrten sich vor allem in der englischsprachigen Literatur Berichte über Störungen des Phosphatstoffwechsels. Dem bis dahin kaum beachteten anorganischen Phosphat wurde ein Krankheitswert beigemessen, den es zu korrigieren galt, da er häufig mit schweren bis schwersten Symptomen einhergeht. Die Bedeutung des anorganischen Phosphats für den Knochenaufbau und als Begleitung des Calciums (5,8,10,12, 17), auch die Bestandteilsfunktion des anorganischen Phosphats an den energiereichen Verbindungen ist in der Biochemie und Physiologie seit langem bekannt (5,8,10, 12,17,25). Seine Pufferwirkung in Blut, Harn und Intrazellulärraum ist ebenfalls nachgewiesen (5,8,10,12,15, 25). Trotzdem maß man dem Phosphat nie die Möglichkeit zu, ursächlich Krankheiten auslösen zu können oder bei bestehenden Krankheiten verschlimmernd zu wirken. Erst Berichte seit etwa 1970 erwähnten Krankheitssymptome und Beschwerden der Patienten, die auf einen Phosphatmangel zurückzuführen waren oder bei denen der Phosphatmangel neben anderen Gründen mitschuldig war an den Beschwerden (2,4,6,9,14,16,18,20,22,23,26,28,29,30). Es sollte daher eine Untersuchung zum Problem des Phosphatmangels durchgeführt werden, damit man über die Symptome und möglicherweise vorhandenen Interaktionen mit Grundkrankheiten einen Überblick bekäme und vielleicht eine Aussage darüber machen könnte, unter wel-

chen Prämissen man im klinischen Alltag auch an eine Hypophosphatämie mit der Konsequenz einer Phosphatsubstitution denken müsse, um dem Patienten wirksam zu helfen.

Physiologie des Phosphorstoffwechsels

Der mittlere Bestand des menschlichen Körpers an anorganischem Phosphor beträgt circa 670 g; davon sind etwa 1,2 g leicht austauschbarer Phosphor. Auf die einzelnen Organe verteilt findet man 530 g im Skelett, 58,5 g in der Muskulatur, 4,6 g im Gehirn und 3,2 g in der Leber. Der Rest verteilt sich auf die übrigen Zellen des Körpers (17). Der normale Phosphorgehalt des Plasmas beträgt 0,8 - 1,6 mval/l, das entspricht 25 - 50 mg/l (21). Mangel an Phosphorsäure ist mit dem Leben nicht vereinbar. Phosphormangel führt zu allgemeiner Kachexie und negativer Kalkbilanz (17).

Die Serumphosphatkonzentration unterliegt einem 24-Stunden-Rhythmus mit einem Tiefstwert gegen Mittag und einem Gipfel in der Nacht (27). Die Höhe der Konzentration resultiert aus der Summe folgender Vorgänge: Resorption aus dem Darm, Einbau und Freisetzung von Phosphat aus dem anorganischen Teil des Knochengewebes, Verschiebung zwischen Intrazellulärraum und Extrazellulärraum und Ausscheidung durch die Nieren (12).

Der tägliche Phosphorbedarf liegt bei 25 - 30 mmol, entsprechend 800 - 900 mg, die der Mensch hauptsächlich über Milchprodukte, Getreide und Fleisch zu sich nehmen kann (12). 70% der zugeführten Menge aus der Nahrung werden resorbiert (12). Die genannten Nahrungsmittel enthalten nur organische Phosphatverbindungen, die dann im Darm gespalten werden. Aus dem Darm kann nur anorga-

nisches Phosphat resorbiert werden (17).

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über die Niere, aber auch über den Darm und in verschwindender Menge über den Schweiß (12). Die Nierenausscheidung macht circa 60 - 80% aus. Es existiert eine Schwelle für die Phosphatausscheidung bei 2 - 3 mg% (12). Diese Nierenschwelle bestimmt die Höhe der Plasmaphosphatkonzentration entscheidend mit. Das Phosphat wird im Glomerulum filtriert und im proximalen Tubulus zu 80 - 95% reabsorbiert (12). Über die Niere erfolgt auch hauptsächlich die Regulation der Plasmaphosphatkonzentration durch extrarenale Faktoren (12). Im Harn werden täglich 50 mval/l Phosphor ausgeschieden (10). Im Kot werden 20 - 40% des Phosphors ausgeschieden, der sich aus dem der Resorption entgangenen und aus dem aktiv in den Verdauungstrakt sezernierten Phosphat zusammensetzt; es handelt sich dabei um Tricalciumphosphat (17). Arbeit erhöht die Phosphatausscheidung zusätzlich (17).

Phosphor ist in Form von organischem Phosphat in jeder Zelle vorhanden (12). Er ist lebensnotwendig für biochemische Synthesen und Energieübertragungen (12), ferner für den Intermediärstoffwechsel der Zellen und die Atmungskettenphosphorylierung als oxidativer Energiequelle des Menschen (17). Phosphor hat neben seiner Substratwirkung für die einzelnen Organe und Zellen auch noch andere Funktionen, die Rückwirkungen auf die Serumkonzentration haben. Es besteht ein Gleichgewicht zwischen dem Plasma und den Erythrocyten hinsichtlich des anorganischen Phosphatspiegels. Gleichzeitig bauen

die Erythrocyten den anorganischen Phosphor in organisches Phosphat um (17). Außerdem existiert ein Fließgleichgewicht zwischen dem Serumphosphat und dem des Knochengewebes, dessen Apatitkristalle 99% des Calciums und 80% des Phosphors enthalten. Wegen ihrer großen Oberfläche bilden sie eine labile Phase und stehen damit in ständigem Austausch mit dem Blut (5). Aufgrund ihres hohen Calcium- und Phosphatgehaltes stellen die Apatitkristalle auch ein Reservoir des Körpers für diese Substanzen dar (17).

Die Pufferkapazität des Phosphats als $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{--}$ -System ($\text{pK} = 6,8$; pK ist der negative, dekadische Logarithmus der Dissoziationskonstanten eines Elektrolyten) fällt im Blut wegen der niedrigen Plasmakonzentration nicht ins Gewicht, aber intrazellulär und im Harn ist sie von Bedeutung. Die Pufferung einer respiratorischen Acidose oder Alkalose erfolgt zu 100% intrazellulär, die einer metabolischen Alkalose zu 30 - 35%. Im Harn wird das sezernierte H^+ in den distalen Tubuli und Sammelrohren von Phosphat gebunden. Das im proximalen Tubulus der Rückresorption entgangene Phosphat ist nämlich im distalen Tubulus stärker konzentriert. Dies ist auf die starke Rückresorption von Wasser im distalen Tubulus zurückzuführen. Dieser Mechanismus ermöglicht die hohe Säureausscheidung der Niere (10).

Die Regulation des Phosphatstoffwechsels ist sehr eng mit der des Calciumstoffwechsels verbunden. Parathormon, Calcitonin und Vitamin D sind beteiligt. Anstieg des ionisierten Calciums hemmt und Abfall steigert die Pa-

rathormonsekretion. Calcitonin wird proportional dem Serumcalciumspiegel sezerniert (15). Das heißt bei hohem Serumcalciumspiegel wird vermehrt Calcitonin ausgeschüttet, um das überschüssige Calcium aus der Blutbahn zu entfernen.

Ein Anstieg des Serumphosphors bewirkt einen Abfall des Serumcalciums und damit einen Anstieg des Parathormons (17). Parathormon führt dann zur Calcium- und Phosphatmobilisierung aus dem Skelett, zur Förderung der Calciumabsorption aus dem Darm und zur Steigerung der Calciumrückresorption in den Nierentubuli; gleichzeitig wird die Phosphorausscheidung in der Niere gefördert (27).

Diese Steigerung der Phosphorausscheidung erfolgt durch Zunahme der aktiven Sekretion im distalen Tubulus und durch Hemmung der Rückresorption im proximalen Tubulus (5). Die Calcium- und Phosphatmobilisierung aus dem Skelett soll aufgrund einer Aktivitätssteigerung der alkalischen Phosphatase vonstatten gehen (5). Bei zu hoher Parathormonsekretion kommt es zu einem Serumphosphatanstieg, weil die Phosphatausscheidung in der Niere geringer ist als die Calcium- und Phosphationenfreisetzung durch vermehrten Skelettabbau. Dadurch kommt es zur Entkalkung des Knochens und gleichzeitig zu pathologischen Kalkablagerungen in den verschiedensten Organen wegen Überschreitung des Löslichkeitsprodukts (25). Dieses Phänomen wird als Hyperparathyreoidismus beschrieben.

Calcitonin ist ein Antagonist des Parathormons. Es senkt den Calciumspiegel, indem es die osteoclastäre

Resorption des Knochens bremst und die Calciumrückresorption in der Niere drosselt. Im Phosphorstoffwechsel bewirkt Calcitonin einerseits eine Absorptionsförderung aus dem Darm, was den Serumspegel erhöht, und andererseits eine Hemmung der Phosphatrückresorption in der Niere, was den Serumspegel erniedrigt. Die beiden Mechanismen halten sich in etwa die Waage, so daß der Phosphorspiegel im Blut auch bei einer Änderung der Calcitoninkonzentration gleichbleibt. (27).

Vitamin D fördert sowohl die intestinale Absorption von Calcium und Phosphor als auch den Knochenabbau (12).

Außerdem bremst es die Phosphorausscheidung in der Niere (5). Vitamin D ist als Cofaktor für die Wirkungen des Parathormons und des Calcitonins am Knochen notwendig (27), so daß es seine Eigenwirkung verstärken kann, wenn sehr viel Parathormon vorhanden ist.

Nebenher wirken auch noch andere Hormone und biochemische Substrate in den Phosphorstoffwechsel hinein: Somatotropes Hormon fördert die Phosphatabsorption in den Tubuli. Thyroxin und Acidose fördern den Knochenabbau mit Erhöhung der Phosphorfreisetzung. Insulin und Glucose steigern die Phosphoraufnahme in den Intrazellulärraum (12).

Pathophysiologie des Phosphorstoffwechsels

Der Serumphosphatspiegel wird durch Parathormon, Calcitonin und Vitamin D, die Nahrungszufuhr, die intestinale Resorption und Sekretion, die Nierentätigkeit und den ossären Stoffwechsel bestimmt (13). Jeder einzelne dieser Faktoren kann für sich oder in Kombination mit anderen gestört sein.

1.) Hypophosphatämie

Eine Regulationsstörung, die zur Hypophosphatämie führt, ist der primäre Hyperparathyreoidismus. Hierbei kommt es zu einer verstärkten Parathormoninkretion wegen Störung des Rückkopplungsmechanismus vom Serumcalciumspiegel zur Nebenschilddrüse (11) oder aber zu einer der Kontrolle entzogenen Produktion infolge eines Adenoms oder eines anderen Tumors (5). Der erhöhte Parathormonspiegel führt zur Mobilisierung von Calcium und Phosphor aus dem Skelett, was den Serumcalciumspiegel ansteigen läßt (5). Trotz vermehrter Freisetzung aus dem Knochen steigt der Phosphatspiegel aber nicht an, da Parathormon durch seine gleichzeitige Wirkung an der Niere eine gesteigerte Phosphaturie durch Hemmung der Phosphatrückresorption im proximalen Tubulus in Gang setzt. Letzterer Mechanismus überwiegt (13). Durch den erhöhten Calciumspiegel kommt es dann sekundär auch zur Hypercalciurie aufgrund der erhöhten Konzentration im

Glomerulumfiltrat (13). Im Verlauf des Hyperparathyreoidismus bilden sich Calciumphosphatablagerungen in Gebieten mit saurer Gewebsreaktion wie Augen, Gelenke und Synovia (27). Radiologisch läßt sich eine Entmineralisation des Skeletts mit Cystenbildungen nachweisen (5).

Vitamin-D-Mangel führt zu einer starken Erniedrigung des Serumphosphats wegen einer vermehrten Phosphoraus-scheidung mit dem Urin (5).

Bei der familiären Hypophosphatämie, auch Phosphatdiabetes oder Vitamin-D-resistente Rachitis bezeichnet (24), kommt es durch eine x-chromosomal-dominante Vererbung im Kindesalter (19) zu einer vermehrten Phosphaturie infolge einer Einschränkung der Phosphatrück-resorption im proximalen Tubulus, was dann zur Hypophosphatämie führt. Gleichzeitig ist auch die intestinale Phosphatresorption eingeschränkt (11). Es besteht eine Normocalcämie (19). Klinisch entsteht eine Osteomalazie beginnend mit uncharakteristischen Rücken- und Gliederschmerzen, zunehmender Verbiegung der langen Röhrenknochen und Kyphose der Wirbelsäule. Im Röntgenbild ist die Kompakta des Knochens verschmälert und die Spongiosa verwaschen mit Entkalkungszonen. Schwäche und Atonie der Muskulatur kann man dabei nicht beobachten (11). Man könnte diese Erbvariante fast als eine Art Experiment der Natur zur Klinik des Phosphatmangels bezeichnen, obwohl sehr viele Symptome des bei den Erwachsenen untersuchten Krankheitsbildes hier nicht zu finden sind.

Dieselben Symptome, die bei dieser Vitamin-D-resistenten Rachitis im Kindesalter auftreten, gibt es auch einmal sporadisch im Erwachsenenalter. Man spricht dann von der idiopathischen, hypophosphatämischen Osteomalazie (19).

Daneben gibt es auch noch eine Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis, bei der wegen eines Enzymmangels wenig 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere gebildet werden kann. Eine andere Möglichkeit ist, daß das Vitamin an seinen Wirkorten wegen Konstitutionsanomalien nicht in Aktion treten kann. Dadurch kommt es zur Hypophosphatämie, Hypocalcämie, Erhöhung der Parathormonaktivität und zur Hyperaminoazidurie (19).

Auch bei der Sprue, einem Malabsorptionssyndrom, kann es zu einer Vitamin-D-Avitaminose mit Osteomalazie und wegen des starken Calcium- und Phosphorverlustes mit dem Stuhl zu einer Hypocalcämie und Hypophosphatämie kommen (13).

Eine Störung der Nierenfunktion mit Ausbildung einer Hypophosphatämie findet man beim Fanconi-de-Toni-Debré-Syndrom. Hierbei handelt es sich um eine Störung der tubulären Rückresorption von Glucose, Phosphat und Aminosäuren, wodurch eine Hypophosphatämie und eine vermehrte Phosphatfreisetzung aus dem Knochen mit Schmerzen, Deformationen und Pseudofrakturen entsteht (13). Den ossären Stoffwechsel betreffend kommt es bei der Osteomalazie zu einem extrem raschen Knochenumbau, bei dem die Mineralisation langsamer ist als die Demineralisation. Die verringerte Demineralisation verursacht

im späteren Krankheitsstadium dann eine geringere Calciummobilisierung mit dem Effekt der Hypocalcämie und auch der Hypophosphatämie. Als Gegenregulationsmechanismus kommt es zu einer abnormen Steigerung der Parathormoninkretion (27).

2.) Hyperphosphatämie

Eine chronische Erhöhung der oralen Phosphorzufuhr mit der Nahrung bewirkt eine signifikante Verminderung des Calciumspiegels im Plasma und eine Hyperphosphatämie. Dadurch kommt es zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus, um den Phosphatspiegel im Blut wieder zu normalisieren (17).

Eine Hyperphosphatämie kann durch einen Hypoparathyreoidismus ausgelöst werden. Dieser entsteht entweder kongenital durch Aplasie oder Hypoplasie der Epithelkörperchen (13) oder iatrogen durch eine ungewollte Epithelkörperchenresektion bei einer Strumaoperation (5). Die fehlende oder verminderte Parathormoninkretion führt nun zu einer verminderten Knochenresorption, zu geringerer intestinaler Calciumresorption und eingeschränkter renaler tubulärer Calciumrückresorption mit Hypocalcämie und später auch Hypocalciurie. Begleitend kommt es zu einer Hyperphosphatämie durch verstärkte tubuläre Phosphatrückresorption (11), da der hemmende Einfluß des Parathormons fehlt oder zu gering ist.

Beim Pseudohyperparathyreoidismus handelt es sich um eine dominant vererbte Gemstörung, bei der zwar genügend

Parathormon produziert wird, aber die Erfolgsorgane nicht richtig ansprechen. Dadurch treten Hypocalcämie, Hyperphosphatämie, Hypocalciurie und Hyperphosphaturie auf (11).

Bei Niereninsuffizienz mit eingeschränkter, glomerulärer Filtrationsrate ist die Vitamin-D-Bildung vermindert. Dadurch entsteht eine verminderte intestinale Calcium- und Phosphatresorption. Gleichzeitig existiert aber eine Erhöhung des Harnstoff-N, des Kreatinins und des anorganischen Phosphors im Serum. Diese Hyperphosphatämie hemmt die Knochenresorption und fördert die Knochenmineralisation. Der tiefe Serumcalciumspiegel löst einen sekundären Hyperparathyreoidismus aus, der der Hyperphosphatämie entgegenwirkt (11). Ohne diesen Mechanismus käme es sonst zu einer noch tieferen Hypocalcämie infolge der erhöhten Knochenmineralisation. Diese ist in Gang gekommen, um den zu hohen Phosphat Spiegel im Serum abzubauen.

Bei der Akromegalie wegen eines Somatotropin-produzierenden Tumors entwickelt sich neben der Vergrößerung der Akren, Kopfschmerzen, Erbrechen, Kohlenhydratstoffwechselstörung und vermehrter Hydroxyprolinausscheidung im Harn auch eine Erhöhung des anorganischen Phosphors im Serum (13).

Bei einem anderen Tumor, dem Myelom (Plasmocytom), entsteht ebenfalls Hyperphosphatämie und zusätzlich Hypercalcämie (13).

Bei einer Störung der proximalen Tubulusfunktion mit renalem Diabetes mellitus kommt es zu einer Intensivie-

runge der Tubulusaktivität. Dieses führt eine Hyperphosphatämie und einen Pseudohypoparathyreoidismus infolge der erhöhten Phosphatrückresorption aus (13).

Eine transitorische Hyperphosphatämie kann auch noch bei Knochenmetastasen, Vitamin-D-Intoxikation, Coma diabeticum und exzessiver intravenöser Phosphataufuhr entstehen (13).

Bestimmung des anorganischen Phosphors im Serum

Anorganischen Phosphor kann man nicht nur im Serum, sondern auch im Gewebe bestimmen, was vor allem in der Biochemie von Interesse ist. Hierfür gibt es die fluorimetrische Methode, die auf der Phosphorylierung von Glykogen beruht. Die NADPH-Zunahme wird dabei an der Fluoreszenz im Filterfluorimeter bei 340 und 365 nm gemessen (3).

Mit der UV-spektrophotometrischen Methode, die verfahrensmäßig wie die Fluoreszenzphotometrie arbeitet, können mit einem Spektralphotometer bei 340, 334 oder 365 nm sowohl Gewebe- als auch Serumproben nach Enteiweißung bestimmt werden. Man enteißt mit Perchlorsäure, zentrifugiert den Niederschlag ab, neutralisiert den Überstand mit KOH und filtriert vom Perchloratniederschlag ab. Die Messung erfolgt bei Raumtemperatur gegen Luft; ein Leerwert mit Wasser wird mitgeführt. Die Berechnung der Konzentration erfolgt mit Hilfe eines konstanten Faktors je Wellenlänge aus der Extinktion. Die Bestimmung ist spezifisch (3).

Eine andere Bestimmungsmethode für anorganisches Phosphat ist die Reaktion mit Ammoniummolybdat. Die Phosphatide werden zusammen mit den Serumproteinen durch Trichloressigsäure gefällt. Der Überstand nach Zentrifugation bildet dann in saurer Lösung mit Ammoniummolybdat und Ammoniumvanadat einen gelbgefärbten Komplex, dessen Farbintensität bei 405 nm im Photometer gemessen

sen wird. Die gemessene Extinktion ist dem anorganischen Phosphor proportional und wird aufgrund von mitgeführtem Standard und Leerwert nach der Formel berechnet:

$$c = \frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \quad (\text{mg}/100\text{ml}).$$

Die Normalwerte betragen 2,5 - 5,0 mg/100ml (21).

Weiterhin ist noch die Technicon-Methode von Daly und Ertingshausen (7), die von Amador und Urban (1) modifiziert wurde, üblich. Man macht sich hierbei zunutze, daß der unreduzierte Phosphomolybdatkomplex ultraviolettes Licht absorbiert, und sich die Werte zwischen 0 und 10 mg/100ml linear verhalten. Dieses Verfahren ist auf dem "Autoanalyzer" sehr gut zu verwenden. Die Serumprobe wird dabei mit der "Inorganic Phosphorus Sample Dilution" gemischt und in einen Rezeptorstrom von "Inorganic Phosphorus Recipient Diluent" dialysiert. Nach der Dialyse wird Ammoniummolybdat zugesetzt, das einen Phosphomolybdatkomplex bildet. Dessen Extinktion wird im Colorimeter bei 340 nm gemessen. Falsch positive Ergebnisse bekommt man bei Alterung der Proben und Anwesenheit von Neutralisationsmitteln. Gabe von Aluminiumhydroxid und Narkotika liefert falsch negative Ergebnisse. Der Normalbereich beim SKAC-System liegt bei 2,5 - 4,2 mg/100ml (31). Beim routinemäßigen Einsatz benötigt man nur 10^{-3} ml Serum und zwei Ablesungen nach 2 Sekunden und noch einmal nach 12 Minuten (7).

Klinische Ursachen des Phosphatmangels

Der häufigste Grund für eine Hypophosphatämie ist die intravenöse Kohlenhydratinfusion. Dies ist dadurch erklärbar, daß das Phosphat die Glucose begleitet, wenn letztere in die Zellen eintritt (4). Das Ausmaß der zellulären Aufnahme von anorganischem Phosphat während der parenteralen Ernährung ist von der Kalorienzufuhr abhängig. Phosphatzusatz über 15 mval pro 1.000 kcal und 24 Stunden verhindert diese Entwicklung (26). Parenterale Ernährung bewirkt außerdem eine kohlenhydrat-induzierte Steigerung der Phosphorylierungsprozesse und eine Vermehrung organischer Phosphatverbindungen. Dies ist von einer Abnahme des anorganischen Serumphosphats begleitet (16).

Beim Alkoholismus kommt es in 31% der Fälle zu Hypophosphatämie (4) wegen diätetischer Fehlernährung und Hyperphosphaturie infolge des erhöhten Glomerulumfiltrates (18).

An nächster Stelle findet man das chronische Erbrechen, bei dem die Hypophosphatämie auf eine zu geringe intestinale Phosphatresorption, wie zum Beispiel auch bei Pylorusstenose, zurückzuführen ist (4). Die Ursache dafür ist, daß durch das Erbrechen keine Nahrung aufgenommen werden kann beziehungsweise die aufgenommene Speise sofort wieder regurgitiert wird. Damit gelangt zu wenig Phosphat in den Körper. Dieselbe Hypophosphatämie tritt bei nasogastraler Absaugung durch den Arzt

auf (4).

Die Gabe von Antacida mit Aluminium oder Magnesium als Bestandteilen führt über die Bindung von Phosphat im Darm zu einer eingeschränkten Phosphatabsorption und dann zur Hypophosphatämie. Besonders gefährlich ist diese bei Niereninsuffizienz allgemein übliche Behandlung bei Patienten, die sich einer meistens phosphatar-
men Dauerdialyse unterziehen müssen, da sich bei ihnen die resultierende Hypophosphatämie besonders stark entwickelt (18).

Bei der Auslösung der Hypophosphatämie durch eine schwere Dekompensation einer Lebercirrhose sollen abnehmende Speisenaufnahme, Steatorrhoe und renaler Verlust die bedeutendste Rolle spielen. Ferner soll eine respiratorische Alkalose auch einen Einfluß haben (4). Gramnegative Septikämie führt in vielen Fällen zur Hypophosphatämie, wofür eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels durch gramnegatives Bakterienendotoxin (4) oder ein Phosphatverbrauch durch die Bakterien angeschuldigt werden (29).

Kongenitale Fructoseintoleranz und Fructose-Galaktose-Intoleranz verursachen eine Hypophosphatämie, weil Phosphat an Fructose gebunden wird, und das Produkt Fructose-1-Phosphat nicht weiter verwertet werden kann (28).

Beim Herzinfarkt wurde eine Häufung von Hypophosphatämie gesehen. Experimente an Ratten von LEHR haben Hypophosphatämieentstehung bei Myocardnekrosen gezeigt (4). Unbehandelte Gicht kann wegen dem tubulären Nierenschä-

den zu einem renalen Phosphatverlust und dadurch zur Hypophosphatämie führen (4).

Die Gabe von Thiaziden stimuliert neben der allgemeinen Ausscheidung von Urin auch diejenige von Phosphat (4). Adrenalin und Ephedrin erniedrigen den Plasmaphosphat Spiegel in Abhängigkeit vom Anstieg der Blutglucose (4). Hypokaliämie tritt bei normophosphatämischen Menschen genauso häufig auf wie bei hypophosphatämischen. Nach CONDON und NASSIN soll intrazellulärer Kaliummangel über längere Zeit aber einen tubulären Schaden verursachen, der dann einen renalen, tubulären Phosphatverlust bedingt (4).

Akute respiratorische und metabolische Alkalose lösen einen Lactataustausch in weiches Gewebe beziehungsweise einen Phosphatfluß in die Zellen, besonders in die Erythrocyten, in Verbindung mit der Abpufferung der extrazellulären Alkalose aus (4).

Primärer Hyperparathyreoidismus produziert, wie früher schon ausführlicher dargestellt, überschüssiges Parathormon. Dieses greift an der Niere an und bewirkt Hyperphosphaturie durch Hemmung der Phosphatrückresorption mit Ausbildung einer Hypophosphatämie. Nebenher existiert noch eine Hypercalcämie und Hypercalciurie (13).

Klinische Symptome des Phosphatmangels

1.) Direkt erkennbare Symptome

Häufige Symptome sind: Anämie und Hämolyse (6,9,14,18, 22,26), Muskelschwäche (9,14,16,18,22,28), zerebrale Dysfunktionen wie Desorientiertheit und Verwirrtheit (9,14,16,18,26,28), pulmonale Insuffizienz (2,16,18,20, 26,28), Paresen, Paraesthesien und Muskelsteife (2,16, 18,20,22,28), Schwäche (9,18,22,26), Lethargie, Somnolenz, Sopor und Coma (9,14,16,28), Hyporeflexie bis Areflexie (16,18,22,28), Anorexie (9,18,20), Krampfanfälle (14,16,28), Erbrechen und Übelkeit (14,28), Schmerzen (14,22), Tremor (18,28), Tachykardie (14), Myopathie (22) und selten noch Anisokorie und Ballismus (18).

Als Erklärungsmöglichkeit für das Auftreten der vorgenannten Symptome werden folgende Fakten genannt:

Die Hämolyse und Anämie kommen durch das Fehlen von Phosphatbestandteilen in der Membran und im Innenraum der Erythrocyten zustande. Dies ist durch die verminderte Glykolyse und Adenosintriphosphat- (ATP-) Synthese bedingt. Der abnehmende ATP-Spiegel führt dann zu Membrankonformationsänderungen mit vermehrter Bildung von starren Sphärocytenformen, die eine stark verkürzte Lebensdauer haben und in der Milz schneller abgebaut werden (6).

Die respiratorische Insuffizienz entsteht aufgrund der

hämolytischen Anämie und der gesteigerten Sauerstoffaffinität zum Hämoglobin infolge eines 2,3-Diphosphoglycerat- (2,3-DPG-) Mangels (20).

Paraesthesien, Paresen, Somnolenz und Krampfanfälle werden der Beeinträchtigung der Glykolyse zugeschrieben, die zur Verarmung an energiereichen Phosphaten im Nervensystem und in der Muskulatur beiträgt (16).

2.) Indirekte und komplikationsfördernde Symptome

Bei Hypophosphatämie kommt es zu wiederholten Pilz- und Bakterienseptikämien (8 - 50%). Die Ursache dafür ist eine Verringerung des ATP-Gehaltes in den Leukocyten und Phagocyten, was zur Unterdrückung der chemotaktischen, phagocytierenden und bakteriziden Wirkung der Granulocyten führt. Durch die hierdurch ausgelöste, verminderte Bakterienabtötung können die meisten Bakterien überleben und sich im Organismus ausbreiten, was die Sepsis herbeiführt (6). Die Infektabwehr ist also generell beeinträchtigt (16).

Weiterhin haben auch die Thrombocyten eine etwa auf ein Viertel verkürzte Lebensdauer, da ihre Membranstabilität aufgrund des abnehmenden ATP-Spiegels ebenfalls nicht mehr gewährleistet werden kann. Dadurch entwickelt sich eine Hemmung der Thrombusretraktion und eine erhöhte Blutungsgefahr (16).

In der Leber liegt eine Beeinträchtigung von Glykolyse und Glykogenolyse vor, was ein Coma hepaticum bei bereits vorhandener, kompensierter Leberinsuffizienz aus-

Lösen oder beschleunigen kann (16).

Hypophosphatämie hat auch einen nachteiligen Effekt auf die Muskelfunktion und die Muskelarbeit, indem ein abnorm niedriges Ruhemembranpotential auftritt. Es kommt zum intrazellulären Phosphatmangel von circa 20%, zur Abnahme des intrazellulären Kaliumspiegels, zum Anstieg des Natrium- und Chloridgehaltes der Zelle und zur Vermehrung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens des Skelettmuskels (9). Es werden zwei Erklärungsvorschläge dieser Hypophosphatämiewirkung diskutiert:

- a) Der aktive Auswärtstransport des Natriums ist vom ATP-Gehalt abhängig. Ein mangelhafter Ersatz des anorganischen Phosphats verschlechtert den Wiederaufbau des ATP.
- b) Verringerte Verfügbarkeit von hochenergetischen Phosphatverbindungen beeinflusst die Membranständigkeit, da diese nur durch energiefordernde, metabolische Prozesse aufrechterhalten werden kann. So kommt es zu einer Änderung der Permeabilitätsverhältnisse (9).

Die Hypophosphatämie bedingt eine verringerte Glykolyse der Erythrocyten mit niedrigem 2,3-DPG- und ATP-Spiegel, was zu vermehrter Sauerstoffaffinität des Hämoglobins führt, denn die Sauerstoffaffinität und die organischen Phosphatwerte der Erythrocyten verhalten sich genau entgegengesetzt (26). Durch die erhöhte Sauerstoffaffinität des Hämoglobins entwickelt sich möglicherweise eine verringerte Sauerstoffabgabe, weil der Sauerstoff nicht so gut abgegeben werden kann (18). Dieses

Verhalten könnte die allgemeine Schwäche und die zerebralen Symptome etwas verständlicher machen.

Untersuchung zum Phosphatmangelsyndrom

1.) Einleitung

Beim Phosphatmangelsyndrom handelt es sich um ein Krankheitsbild, dessen klinische Erscheinungen erst wenig beschrieben wurden. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, Aufschluß darüber zu geben, welche Symptome oder Symptomenkomplexe das Vorliegen eines Phosphatmangels beweisen oder vermuten lassen. Zum anderen sollen möglicherweise vorhandene Relationen zwischen bestimmten Risikofaktoren beziehungsweise Grundkrankheiten und dem Auftreten des Phosphatmangels aufgezeigt sowie seine Häufigkeit interpretiert werden.

2.) Methodik

Es wurde eine retrospektive Studie anhand der Krankengeschichten von circa 5.000 stationär behandelten Patienten des Jahres 1977 durchgeführt. Die erste Sichtung erfolgte mit Hilfe des in Tabelle 1 angegebenen Untersuchungsbogens. Es wurden alle Patienten erfaßt, bei denen sämtliche auf dem Erfassungsbogen geforderten Daten vorhanden waren. Es ergaben sich hierbei 2.177 Patienten, deren Daten auf Lochkarten übertragen und im Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation ausgewertet wurden.

Anschließend wurden die Krankengeschichten der im Pa-

tientengut vorhandenen 89 Hypophosphatämiefälle mit einem anorganischen Serumphosphorspiegel kleiner oder gleich 2,0 mg/100ml mit einem "Erhebungsbogen zum Phosphormangelsyndrom", wie er in Tabelle 2 aufgeführt ist, durchgearbeitet. Die Symptome, die sie bei ihrer ersten Untersuchung boten, wurden eruiert und zusammen mit den Entlassungsdiagnosen protokolliert.

Die Ergebnisse des zweiten Bogens und die statistischen Berechnungen zum ersten Bogen wurden dann ausgewertet. Die Hämolysezeichen wurden anhand der vier Parameter Hämoglobingehalt kleiner 12,0 g/100ml, Erythrocytenzahl kleiner 4,0 Mio/mm³, Retikulocytenzahl größer 10/mm³ und Lactatdehydrogenase- (LDH-) Aktivität größer 200 U/l erfaßt.

Die hämolytische Anämie wurde wie folgt definiert: Das Zusammentreffen von erniedrigtem Hämoglobingehalt oder tiefer Erythrocytenzahl mit einer hohen Retikulocytenzahl beziehungsweise einer vermehrten LDH-Aktivität.

3.2 Ergebnisse

a) Beschreibung der Daten

Ein Phosphatmangel liegt definitionsgemäß bei einem anorganischen Serumphosphorspiegel kleiner oder gleich 2,0 mg/100ml vor.

Bei dieser Studie wurden insgesamt 2,177 Patienten erfaßt. Der mittlere Serumphosphorspiegel dieser Gesamtpopulation betrug $3,06 \pm 0,61$ mg/100ml.

Die 2.177 Patienten gliederten sich in 1.076 Männer und 1.101 Frauen, das heißt das Verhältnis Männer zu Frauen lag bei 49,4% zu 50,6%. Bei den Männern betrug der Mittelwert des Serumphosphors $2,99 \text{ mg/100ml} \pm 0,65 \text{ mg/100 ml}$; bei den Frauen ergab sich ein Mittelwert von $3,12 \text{ mg/100ml} \pm 0,57 \text{ mg/100ml}$.

89 Patienten wiesen eine Hypophosphatämie auf, das heißt 4,1% der untersuchten Patienten hatten eine Hypophosphatämie. Von diesen waren 51 (57,3%) Männer und 38 (42,7%) Frauen. Der Mittelwert des anorganischen Serumphosphors betrug bei beiden Gruppen jeweils $1,7 \text{ mg/100ml} \pm 0,3 \text{ mg/100ml}$. Die Häufigkeit des Phosphatmangelsyndroms betrug damit bei den Männern 4,7% und bei den Frauen 3,5%.

Bei den Männern ergaben sich neben dem Phosphatmangel, wie man es aus Tabelle 3 ansehen kann, keine weiteren pathologischen Labordaten außer leicht erhöhten Glucosewerten.

Bei den Frauen traten neben dem Phosphatmangel, wie aus Tabelle 4 zu ersichen ist, ebenfalls keine weiteren pathologischen Daten bei den Laborwerten auf außer erhöhten Glucosewerten.

Ein Vergleich zwischen Männern und Frauen zeigt beim Alter fast identische Werte mit 54 beziehungsweise 56 Jahren. Größe und Gewicht sind entsprechend den Verhältnis in der Gesamtbevölkerung auch hier bei den Frauen etwas niedriger als bei den Männern. Bei den Blutdruckwerten ergibt sich kein Unterschied. Harnsäure und Kreatinin liegen für die Frauen wie in der Normal-

bevölkerung etwas niedriger als für die Männer. Bei der Glucose haben die Frauen etwas höhere Werte als die Männer, aber bei beiden liegen sie beträchtlich über der Norm. Für Harnstoff, Cholesterin, Neutralfett und Kalium ergeben sich dieselben Werte im männlichen und weiblichen Patientengut.

b) Phosphatmangel in Bezug zu bestimmten Grundkrankheiten

Aufgrund des Erhebungsbogens entsprechend Tabelle 1 wurde die statistische Häufigkeit von Risikofaktoren und ihren Kombinationen, wie sie in Tabelle 5 und 7 für Männer und in Tabelle 6 und 8 für Frauen aufgeführt sind, in Verbindung mit der Höhe des anorganischen Serumphosphatspiegels berechnet. Als Risikofaktoren wurden Hyperlipidämie, Gicht/Hyperurikämie, Diabetes mellitus, Fettsucht und Hypertonie mit ihren verschiedenen Kombinationen untersucht. Insgesamt entstanden 18 verschiedene Variationen der fünf Risikofaktoren. Die Häufigkeit der einzelnen Risikofaktoren ist aus der Tabelle 9 zu entnehmen. Sie zeigt, daß Diabetes mellitus und Hyperlipidämie bei einem Fünftel der Patienten, Hypertonie und Fettsucht bei einem Sechstel und die Gicht/Hyperurikämie bei circa 3% der Patienten auftraten. Die Häufigkeit der einzelnen Risikofaktor-Kombinationen, die den Tabellen 5, 6, 7 und 8 zu entnehmen ist, variiert sehr stark zwischen den einzelnen Kombinationen. Bei den Männern schwanken die Phosphatwerte bei den einzelnen Risikofaktorgruppen zwischen $2,71 \pm 0,60$ mg/

100ml und $3,18 \text{ mg/100ml} \pm 0,37 \text{ mg/100ml}$. Das stellt eine sehr geringe Abweichung nach oben und unten vom Mittelwert mit $2,99 \text{ mg/100ml} \pm 0,65 \text{ mg/100ml}$ dar. Es kann also keine Hypo- oder Hyperphosphatämie in Bezug auf irgendeinen Risikofaktor festgestellt werden.

Bei den Frauen schwanken die Werte bei den einzelnen Gruppen von Risikofaktoren zwischen $2,84 \text{ mg/100ml} \pm 0,60 \text{ mg/100ml}$ und $3,60 \text{ mg/100ml} \pm 0,69 \text{ mg/100ml}$ um den Mittelwert von $3,12 \text{ mg/100ml} \pm 0,57 \text{ mg/100ml}$. Auch hier ergibt sich keine Tendenz zur Hypo- oder Hyperphosphatämie in Korrelation zu irgendeinem Risikofaktor.

Aus den Tabellen 7 und 8 ergibt sich weiterhin, daß es keine Beziehung zwischen der Zahl der vorliegenden Risikofaktoren und der Höhe des Serumphosphatspiegels gibt. Durch eine Zunahme der Risikofaktoren wird also keine Hypo- oder Hyperphosphatämietendenz ausgelöst. Ein Vergleich zwischen Männern und Frauen zeigt, daß es innerhalb der Geschlechter eine unterschiedliche Reihung der einzelnen Risikofaktoren vom niedrigsten zum höchsten Phosphatwert gibt. Dies bestätigt die Aussage, daß es keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Risikofaktoren und dem Phosphatmangel gibt.

c) Phosphatmangelsymptome und ihre Häufigkeit

Aufgrund der bisher in der Literatur berichteten, möglichen Symptome erfolgte eine Überprüfung der 89 Patienten mit Phosphatmangelsyndrom anhand des Erhebungsbogens der Tabelle 2. Es sollte festgestellt werden, ob

es ein Symptom oder einen Symptomenkomplex gibt, bei dessen Vorliegen man unbedingt auch an eine Hypophosphatämie denken sollte.

Auf dem Erhebungsbogen erfolgte eine Unterteilung in Symptome des Zentralnervensystems (ZNS), der Muskulatur, des Vegetativums, des Blutes, des Herzen und der Lunge. In 42% trat eines der ZNS-Symptome auf, in 30% eines der Muskelsymptome, in 72% eines der vegetativen Symptome, in 34% Blutbildveränderungen, in 34% cardiale Symptome und in 32% Lungensymptome.

Die genaue Durchsicht der Krankengeschichten der 89 Patienten ergab, daß 4 Patienten keines der im Erhebungsbogen als relevant für das Phosphatmangelsyndrom angesehenen Symptome bei ihrem stationären Aufenthalt erkennen ließen. Das sind 4,5% der Patienten, die die Erkrankung ohne irgendwelche Symptome aufwiesen und nur durch die Labordaten festgestellt worden waren. Bei den anderen Patienten traten eines oder mehrere Symptome in Verbindung mit dem erniedrigten Serumspegel des anorganischen Phosphats auf.

Bei den Hämolysezeichen fand sich, wie aus Tabelle 10 zu ersehen ist, bei den Retikuloeyten eine hohe pathologische Rate von 70%. In 40% der Fälle war die LDH-Aktivität erhöht. Die Erniedrigung von Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl als Zeichen einer Anämie zeigte dagegen nur 13,75% beziehungsweise 16,25% pathologische Werte, was eine mittlere Anämierate von 15% darstellt. Die Häufigkeit der hämolytischen Anämie belief sich auf 19%.

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, ergaben sich bei der Auswertung der 85 Patienten mit aufgetretenen Symptomen folgende Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Parameter:

In der ersten Gruppe kann man eine abnorme Retikulozytenzahlerhöhung, diffusen Körperschmerz, LDH-Aktivitätssteigerung und Übelkeit/Erbrechen zusammenfassen, die bei 40 - 70% der Fälle nachweisbar waren.

In eine zweite Gruppe lassen sich die Symptome Anorexie, Tachykardie, pulmonale Insuffizienz, der Komplex Lethargie, Somnolenz, Sopor, Coma und der Komplex Muskelschwäche, allgemeine Schwäche, motorische Störung, Myopathie einordnen, die bei einem Drittel der Patienten feststellbar waren.

In einer dritten Gruppe finden sich dann hämolytische Anämie, undifferenzierte Anämien und Hyporeflexie bis Areflexie, die bei circa einem Sechstel der Patienten dokumentiert worden sind.

In einer vierten Gruppe treten dann noch die Kombination Paraesthesien, Paresen, Muskelsteife sowie die Symptome Muskelschmerz, Tremor und Krampfanfälle auf, die nur in 2 - 7% der Fälle gefunden wurden.

Aus der Abbildung 2, die einige Kombinationen von Symptomen des Phosphormangels zeigt, ergibt sich, daß Kombinationen von Symptomen bei ihrem Auftreten stärkere Hinweise für das Vorliegen einer Hypophosphatämie geben können als die einzelnen Symptome allein.

In 48% der Fälle findet man neben dem diffusen Körperschmerz auch noch eine Retikulozytenzahlerhöhung. In

31% der Fälle kommt zum diffusen Körperschmerz noch Übelkeit und Erbrechen hinzu, und in 27% der Fälle ist der diffuse Körperschmerz mit Anorexie verbunden. Die erwähnten und auch die anderen in Abbildung 2 aufgeführten Beispiele lassen erkennen, daß vor allem die Kombination von nicht streng lokalisierten Symptomen oder von allgemeineren Beschwerden wie Körperschmerz sowie Übelkeit und Erbrechen einen guten Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer Hypophosphatämie geben können.

In Zusammenfassung der Symptomenklärung kann man sagen, daß es kein wirklich spezifisches, pathognomonisches Symptom zur Diagnose und zur Verifizierung der Hypophosphatämie gibt, sondern daß nur eine Reihe unspezifischer Symptome, die anfangs völlig uninterpretierbar erscheinen, an die Hypophosphatämie denken lassen sollten.

4.) Diskussion

In der Literatur sprechen B e t r o , C r a d d o c k sowie F u l l e r und S h e l d o n bei Serumphosphatwerten kleiner oder gleich 2,0 mg/100ml von Hypophosphatämie (4,6,9,26).

J a c o b spricht erst bei Serumphosphatwerten kleiner 1,0 mg/100ml von einer Hypophosphatämie, bezieht sich aber auch nur auf Zellfunktionsstörungen bei den Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten (14).

In dieser Arbeit wurde die Hypophosphatämie bei Serum-

werten kleiner oder gleich 2,0 mg/100ml angesetzt und untersucht. Es handelt sich dabei um eine Definition, wie sie auch in der bisherigen Literatur allgemein üblich ist.

B e t r o gibt den Normalbereich des anorganischen Serumphosphors mit 3,0 - 4,5 mg/100ml an (4).

Bei S h e l d o n liegt der Normalbereich bei 3,7 mg/100ml $\pm$ 0,6 mg/100ml (26).

H e g g l i n definiert den Normbereich bei 2,5 - 3,5 mg/100ml (13).

P e t e r gibt den Normbereich mit 2,5 - 5,0 mg/100ml bei der Ammoniummolybdat-Methode an (21).

B u d d e c k e führt 2 - 6 mg/100ml noch als Normalwerte an (5).

Der mittlere Serumphosphorspiegel des hier genannten Patientenkollektivs mit 3,06 mg/100ml $\pm$ 0,61 mg/100ml liegt damit im Rahmen der auch in der Literatur als Normbereich angegebenen Wertespanne von 2,4 - 3,6 mg/100ml.

In der Literatur sind unterschiedliche Normbereiche für Männer und Frauen nicht angegeben worden.

In dieser Untersuchung stellte sich heraus, daß der Normbereich der Männer mit 2,99 mg/100ml $\pm$ 0,65 mg/100ml etwas niedriger liegt als der der Frauen mit 3,12 mg/100ml $\pm$ 0,57 mg/100ml.

Bisher wurde nur von B e t r o eine zahlenmäßige Häufigkeit der Hypophosphatämie bei seinen Patienten angegeben. Sie betrug 2,15% aus 5.015 Untersuchungen (4). Bei den hier untersuchten 2.177 Patienten ergab sich eine höhere Häufigkeit von 4,1% aller Fälle. Es handelt sich also beim Phosphatmangel um ein häufiges Ereignis.

Außer daß ganz allgemein von einer Hypophosphatämie unter 2,0 mg/100ml oder unter 1,0 mg/100ml gesprochen wurde, gab nur S h e l d o n einen Schwankungsbereich für alle seine Hypophosphatämiefälle mit $1,7 \text{ mg/100ml} \pm 0,4 \text{ mg/100ml}$ an (26).

Derselbe Mittelwert bei Hypophosphatämie mit $1,7 \text{ mg/100 ml} \pm 0,3 \text{ mg/100ml}$ wurde bei den 89 kranken Patienten festgestellt. Dabei ergab sich kein Unterschied zwischen Männern und Frauen, wie er beim Normbereich aufgetreten war, sondern bei beiden waren die Werte gleich. Daraus läßt sich ableiten, daß die Frauen dazu neigen, eine tiefere Hypophosphatämie zu entwickeln als die Männer. Sie zeigen nämlich einen Abfall von $1,42 \text{ mg/100 ml}$, während bei den Männern im Durchschnitt nur ein Absinken um $1,29 \text{ mg/100ml}$ auftritt.

Eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der Hypophosphatämie bei Männern und Frauen wird in der Literatur nicht erwähnt.

In der Untersuchung ergab sich ein Häufigkeitsungleich-

gewicht von 4,7% Hypophosphatämiefällen bei Männern zu 3,5% bei Frauen. Das Phosphatmangelsyndrom tritt also bei den Männern häufiger auf als bei den Frauen. Dies scheint teilweise mit dem etwas niedrigeren Normalbereich des Serumphosphats bei den Männern zusammenzuhängen. Es existiert also ein geschlechtlicher Unterschied zu Ungunsten der Männer bei der Entstehung der Hypophosphatämie, den man in die diagnostischen Überlegungen miteinbeziehen sollte.

Jacob, Newman, Ravid und Silvis erwähnen in ihren Berichten über die von ihnen gesehnen Hypophosphatämiefälle nur im Rahmen des jeweiligen Falles zusätzliche Labor- und Personendaten des Patienten, die dann manchmal pathologisch sind, weil meist auch noch andere Begleitkrankheiten vorliegen. Eine Statistik über alle ihre Hypophosphatämiefälle mit Laboraten liegt nicht vor (14,18,22,28).

Die Altersverteilung in der Literatur beträgt durchschnittlich 42 Jahre für Frauen und 45 Jahre für Männer. Sie liegt also im beginnenden, mittleren Lebensalter (2,14,18,20,22,28).

Aus den in Tabelle 3 und 4 aufgeführten Untersuchungsergebnissen läßt sich ableiten, daß die Hypophosphatämie mit keinen anderen pathologischen Werten zusammen auftritt. Nur die Glucosewerte liegen etwas höher.

Die Störung tritt im Alter von 54 Jahren bei Männern und von 56 Jahren bei Frauen auf. Es ergibt sich in der

Studie also ein höheres Durchschnittsalter bei Erkrankung als bisher in der Literatur erwähnt worden ist. Man sollte daher bei Fünfzigjährigen immer auch an eine Hypophosphatämie beim Auftreten von allgemeinen, nicht sofort interpretierbaren Beschwerden denken, da es sich in dieser Altersklasse um ein nicht gerade seltenes Ereignis handelt.

Über die Beziehungen zwischen der Hypophosphatämie und dem Vorliegen bestimmter Risikofaktoren gibt es bis jetzt noch keine Arbeiten.

Die eigene Untersuchung deckte auf, daß die Serumphosphatwerte bei den einzelnen Risikofaktoren und ihren Kombinationen nur sehr gering um den jeweiligen Mittelwert schwanken. Bei den Männern reichen die Serumphosphatwerte von $2,71 \text{ mg/100ml} \pm 0,60 \text{ mg/100ml}$ bis zu $3,18 \text{ mg/100ml} \pm 0,37 \text{ mg/100ml}$ und bei den Frauen von $2,84 \text{ mg/100ml} \pm 0,60 \text{ mg/100ml}$ bis zu $3,60 \text{ mg/100ml} \pm 0,69 \text{ mg/100ml}$. Es ist somit keine Tendenz zur Hypo- oder Hyperphosphatämie festzustellen. Auch die absoluten Grenzen der Hypophosphatämie mit $2,0 \text{ mg/100ml}$ und der Hyperphosphatämie mit $5,0 \text{ mg/100ml}$ wurden in keinem Fall auch nur annähernd erreicht.

Außerdem ist aus den Tabellen 7 und 8 zu ersehen, daß mit zunehmender Zahl von Risikofaktoren auch keine vermehrte Hypo- oder Hyperphosphatämieneigung zustandekommt. Die Tabellen 7 und 8 lassen vielmehr erkennen, daß es überhaupt keinen normierbaren Zusammenhang zwi-

schen bestimmten Risikofaktoren oder Risikofaktorkombinationen und dem Auftreten einer Hypophosphatämie gibt.

Sehr viele, völlig verschiedene Symptome bei Phosphatmangel sind in der Literatur ausführlich beschrieben worden.

Über das Fehlen von Symptomen bei Phosphatmangel ist in der Literatur nichts erwähnt.

In der Studie ergaben sich bei 4,5% der Patienten überhaupt keine Symptome, die für den Phosphatmangel relevant schienen. Dies macht deutlich, daß man häufig erst durch pathologische Laborwerte befähigt wird, eine Hypophosphatämie sicher zu diagnostizieren. Möglicherweise lag auch nur eine transitorische Hypophosphatämie vor, deren Symptome bei Krankenhausaufnahme schon nicht mehr aktuell waren, und bei der die Regeneration des Serumphosphats nur noch nicht bis in den Normbereich fortgeschritten war.

Hämolyse

Granda et al. berichtete davon, daß es bei den Erythrocyten infolge des verringerten ATP-Spiegels zu hembranenforritionsstörungen mit starren Sphärocytenformen und kürzerer Lebensdauer kommt. Dies führt zur hämolytischen Anämie (6).

Fueller et al. berichtete ebenfalls, daß es durch die abnehmende Stabilität der Erythrocytenmembranen zur Hämolyse

kommt (9).

S h e l d o n entdeckte bei seinen Patienten ebenfalls eine hämolytische Anämie in Zusammenhang mit der Hypophosphatämie (26).

R a v i d fiel bei seiner klinischen Studie auch eine hämolytische Anämie auf (22).

J a c o b schrieb in seinem Bericht, daß bei tiefer Hypophosphatämie eine schwere, reversible, hämolytische Anämie ausgelöst wird, die zur Einschränkung der Gewebeatmung führt. Dadurch entstehen wahrscheinlich Muskelschwäche und zerebrale Dysfunktion (14).

K l e i n b e r g e r führte aus, daß sich bei den Erythrocyten durch den ATP- und 2,3-DPG-Mangel Mikrosphärocytose und Hämolyse entwickeln (16).

Bei den hier untersuchten Patienten traten, wie aus Tabelle 10 und Abbildung 1 zu entnehmen ist, folgende Befunde als Hämolysezeichen auf:

Die Retikuloocytenzahl als Ausdruck einer gesteigerten Erythrocytenproduktion ergab 70% pathologische Werte. Die LDH-Aktivität als Zeichen einer vermehrten Zerstörung der Erythrocyten war auf 40% pathologische Werte erhöht. Hämolytische Anämie kam in 19% der Fälle vor und undifferenzierte Anämien in 15% der Fälle.

Die bisherigen Literaturberichte über die Verknüpfung der Hypophosphatämie mit einer erhöhten Hämolyse der Erythrocyten und dadurch bedingter Anämie können durch die erhaltenen Ergebnisse voll unterstützt werden.

Schmerzen

F u l l e r berichtete über das Auftreten von diffusen Schmerzen im Körper beim Vorliegen einer Hypophosphatämie (9).

J a c o b bemerkte bei seinen Patienten Abdominalschmerzen (14).

R a v i d schrieb, daß seine Patienten über starke Schmerzen in Knochen, Abdomen oder Muskeln klagten (22). Diffuser Körperschmerz trat bei den 89 Hypophosphatämiekranken in 65% der Fälle auf. Trotzdem wird in der Literatur nur sehr wenig über dieses Symptom berichtet. Es handelt sich dabei um ein schwer interpretierbares und spezifizierbares Ereignis, bei dessen Auftreten man aber auch an eine Hypophosphatämie denken sollte.

Erbrechen

B e t r o erwähnt bei 12% seiner Fälle Erbrechen (4).

J a c o b fand bei seinen hypophosphatämischen Patienten auch Erbrechen und Diarrhoe (14).

In 39% der hier besprochenen Fälle war die Hypophosphatämie mit Übelkeit und Erbrechen verbunden, so daß dieses Symptom mit zu einem der häufigsten bei dieser Erkrankung zählt. Man sollte also die Hypophosphatämie bei der vorgenannten Symptomatik auch in die Differentialdiagnose miteinbeziehen.

Anorexie

F u l l e r zeigte auf, daß Hypophosphatämie mit einer

Anorexie einhergeht (9).

N e w m a n teilte mit, daß L o t z Anorexie in Abhängigkeit von der Hypophosphatämie nachgewiesen hat (18).

Bei 36% der Patienten konnte eine Anorexie diagnostiziert werden. Das Symptom sollte daher bei seinem Auftreten den Blick des Therapeuten ebenfalls in Richtung Hypophosphatämie lenken.

Arrhythmien

S i l v i s berichtete von gelegentlich aufgetretenen Herzarrhythmien bei Hypophosphatämikern (28).

34% der betroffenen Patienten zeigten eine Tachykardie. Andere Herzrhythmusstörungen wurden in der Untersuchung nicht weiter berücksichtigt. Anfänglich unerklärliche Herzbeschwerden können daher oft in Zusammenhang mit einer Hypophosphatämie gebracht werden.

Pulmonale Insuffizienz

K l e i n b e r g e r , S h e l d o n und S i l v i s nannten die Hyperventilation als eines der Hypophosphatämiesymptome (16,26,28).

N e w m a n konnte bei Hypophosphatämie eine Ateminsuffizienz dokumentieren (18).

J a c o b sah einmal einen Fall von Apnoe (14).

O s t e r fand Lähmungserscheinungen der Respirationsmuskulatur, die er auf den intrazellulären Mangel an

phosphatreichen Energieträgern (ATP) zurückführte (20). In der Studie umfaßte die pulmonale Insuffizienz Dyspnoe, Tachypnoe und Hyperventilation, die nicht gesondert, sondern als Gruppe protokolliert wurden. Der Symptomenkomplex trat in 32% der Fälle auf und ist somit ein häufiges Symptom für den Phosphatmangel.

Zerebrale Dysfunktionen

F u l l e r sah bei seinen Patienten zerebrale Dysfunktionen wie Lethargie und Ähnliches auftreten (9). S h e l d o n hatte Verwirrungszustände beobachtet (26).

J a c o b erklärte sich die zerebralen Dysfunktionen wie Desorientierung und Lethargie mit einer infolge der herrschenden Anämie vorliegenden, verminderten Geweboxygenation (14).

S i l v i s beschrieb sogar die Entwicklung von Comata wegen des Nichterkennens der Krankheit (28).

K l e i n b e r g e r bemerkte ein Absinken der Bewußtseinslage bei Hypophosphatämie (16).

Die zerebralen Symptome Lethargie, Somnolenz, Somor beziehungsweise Coma traten im Beobachtungsgut in 32% auf. Es handelt sich also um ein wichtiges Phänomen in Kombination mit dem Phosphatmangel.

Schwäche

F u l l e r wies nach, daß Hypophosphatämie die Mus-

kelfunktion und Muskelarbeit beeinträchtigt, so daß es zur Muskelschwäche kommt (9).

S h e l d o n sprach von einer neuromuskulären Unerregbarkeit, die mit motorischen Störungen der Patienten einherging (26).

N e w m a n stellte bei seinen Untersuchungen Muskelschwäche, abgeschwächten Muskeltonus und eingeschränkte grobe Kraft fest. Ferner berichtete er, daß auch

L o t z von ausgeprägter Schwäche in Verbindung mit Hypophosphatämie gesprochen hat (18).

R a v i d mußte feststellen, daß die an Hypophosphatämie erkrankten Personen hauptsächlich von einer proximalen Myopathie befallen wurden. Er vermutete, daß für die Entstehung der Muskelsymptome vielleicht derselbe Mechanismus verantwortlich sein könnte wie für die Membrankonformationsänderungen bei den Erythrocyten (22).

J a c o b schrieb die Muskelschwäche der Einschränkung der Gewebeoxygenation wegen 2,3-DPG-Mangels in den Erythrocyten zu (14).

K l e i n b e r g e r und S i l v i s beobachteten allgemeine Muskelschwäche bei erniedrigtem Serumphosphatspiegel (16,28).

31% hypophosphatämische Patienten zeigten Muskelschwäche, allgemeine Schwäche, motorische Störungen oder Myopathie. Diese Symptome sind, wie in der Literatur schon sehr oft erwähnt, häufig bei einer Hypophosphatämie zu diagnostizieren.

Reflexe

N e w m a n sah bei der Hypophosphatämie eine Areflexie (18).

K l e i n b e r g e r diagnostizierte ein Fehlen der Sehnenreflexe (16).

Hypo- bis Areflexie trat bei 15% der Kranken auf. Es liegt damit, wie in der Literatur, nicht gerade an der Spitze der möglichen Symptome für einen Phosphatmangel.

Paresen

R a v i d fand bei seinen Patienten Muskelsteife und schließlich sogar Paresen (22).

S i l v i s schrieb in seinem Bericht über Paraesthesien am ganzen Körper der Kranken (23).

7% der Hypophosphatämiker hatten Paraesthesien, Paresen oder Muskelsteife. Es handelt sich daher um Symptome, die schon seltener auftreten und wahrscheinlich auch eine tiefere Hypophosphatämie voraussetzen.

Muskelschmerzen

Nur R a v i d erwähnte, daß die Schmerzen der Patienten auch in den Muskeln lokalisiert sein können (22).

7% der in der Studie erfaßten Leute mit Phosphatmangel wiesen Muskelschmerzen auf, ein Symptom, das in der Literatur bisher fast nie genannt wurde, und das nur eine geringe Bedeutung zu haben scheint. Sein Auftreten ist aber auch schwer als alleiniger Muskelschmerz aus den

Äußerungen der Patienten zu entnehmen. Dies könnte die bisherige, geringe Beschreibung erklären.

Tremor

N e w m a n erwähnte, daß L o t z Intentionstremor bei der Hypophosphatämie beschrieben hat (18).

Bei S i l v i s existierte der Tremor auch als ein mögliches Symptom (28).

2% der Untersuchten ließen dieses Symptom erkennen.

Krämpfe

J a c o b und S i l v i s berichteten von Krampfanfällen, die sich nur schwer in den Griff bekommen ließen und zur Wiederholung neigten (14,28).

Auch hier gab es 2% der Fälle, die Krampfanfälle aufwiesen. Es ist ein seltenes Symptom wie der Tremor, bei dem man wahrscheinlich nicht sofort an eine Hypophosphatämie denkt.

In der Literatur gibt es auch noch Berichte über andere Störungen, die dem Modus der retrospektiven Studie entsprechend hier nicht untersucht werden konnten.

C r a d d o c k zeigte auf, daß Hypophosphatämie zur Unterdrückung der chemotaktischen, phagocytierenden und bakteriziden Wirkung der Granulocyten mit erhöhter Sepsisgefahr führt. Er demonstrierte auch, daß es aufgrund

des ATP-Mangels in den Thrombocyten zur Plättchendysfunktion kommt (6).

F u l l e r sprach auch vom Auftreten einer Granulocytendysfunktion (9).

K l e i n b e r g e r führte aus, daß es bei den Leukocyten zur Depression von Chemotaxis, Phagocytose und Bakterizidie kommt. Nach seinem Bericht löst außerdem die Schädigung der Thrombocytenmembran eine verminderte Thrombusretraktion und erhöhte Blutungsbereitschaft aus (16).

Bei den Symptomen des Phosphatmangels handelt es sich in der Regel um sehr allgemeine Veränderungen, die keinen spezifischen Charakter aufweisen. Ihre Klärung bei einem Patienten sollte aber einen Verdacht wecken, so daß man das Serumphosphat kontrolliert, um eine Hypophosphatämie zu bestätigen oder auszuschließen.

Das Nichterkennen des Phosphatmangels; besonders für den Patienten jederzeit letale Folgen haben, da einem Co. 2, das sich als therapieresistent erweist, unweigerlich der Tod folgt.

Zusammenfassung

Anorganisches Phosphat ist einer der Hauptbestandteile des Skeletts. Ferner bildet es in den meisten Zellen das wichtigste Substrat für die Energiegewinnung. Seine Regulation erfolgt über Parathormon, Calcitonin und Vitamin D. Sie beeinflussen die intestinale Resorption, die Wechselwirkung mit dem Knochensystem und die renale Ausscheidung des Phosphats.

Das Auftreten der Hypo- oder Hyperphosphatämie ist durch Störungen dieser Regelmechanismen bedingt. Hyperparathyreoidismus bei Nebenschilddrüsenadenom führt zum Beispiel zur Hypophosphatämie. Hypoparathyreoidismus bei Hypoplasie der Nebenschilddrüse verschiebt dagegen das Gleichgewicht des Körpers in Richtung Hyperphosphatämie. Eine Hypophosphatämie entsteht auch noch bei verringerter Absorption aus dem Darm bei Sprue oder durch vermehrte renale Ausscheidung beim Fanconi-Syndrom.

Die Feststellung aller dieser Veränderungen oder das normale Verhalten der Phosphatkonzentration erfolgt durch die Autoanalysator-Methode. Man mißt hierbei die UV-Absorption durch einen unreduzierten Phosphomolybdatkomplex, die der Menge des anorganischen Phosphors im Blut direkt proportional ist.

Die häufigsten Ursachen der Hypophosphatämie sind die iatrogene Kohlenhydratinfusion, bei der das Phosphat zusammen mit der Glucose in die Zellen wandert, und das

Erbrechen, bei dem die verminderte Phosphatresorption aus dem Darm den Hauptgrund darstellt. Daneben lösen auch noch Alkoholismus, aluminium- oder magnesiumhaltige Antacida sowie gramnegative Sepsis eine Hypophosphatämie aus. Außerdem wird noch eine lange Liste möglicher anderer Ursachen diskutiert, über die im entsprechenden Kapitel ausführlich berichtet wurde.

An Symptomen treten vor allem Anorexie, Schwäche, hämolytische Anämie, diffuse Schmerzen, zerebrale Dysfunktionen, Erbrechen/Ubelkeit, Hyporeflexie, Paresen/Paraesthesien, pulmonale Insuffizienz und Tachykardie auf. Indirekt erfaßbar kommt es zur Verringerung des ATP-Gehaltes der Zellen mit Granulocytenminderfunktionen, Instabilität der Membranfunktionen von Thrombocyten und Erythrocyten mit Funktionsausfällen im Körper sowie zu Veränderungen der Muskelzusammensetzung, was Schwäche und Paresen auslöst. Einige andere Organstörungen kann man ebenfalls auf die Hypophosphatämie zurückführen.

In der retrospektiven Untersuchung an 2.177 Patienten wurde ermittelt, daß die Häufigkeit der Hypophosphatämie bei 4,1% liegt. Es handelt sich also um ein häufiges Krankheitsbild. Ferner stellte sich heraus, daß die Erkrankung mit keinem der anerkannten Risikofaktoren oder deren Kombinationen korrelierte. Die vorher aufgezählten Symptome sind recht unspezifisch, so daß man bei ihrem Auftreten nur an eine Hypophosphatämie denken sollte, um deren Anwesenheit durch die entsprechenden Laboruntersuchungen auszuschließen oder zu verifizieren. Dies ist nötig, um unter Umständen eine Therapie

einleiten zu können, die in der oralen oder parenteralen Phosphatsubstitution besteht und keinen sehr großen Aufwand erfordert. Andererseits kann es bei ihrem Übersehen durchaus zu einem für den Patienten letalen Ausgang im Coma kommen.

Tabellenanhang

Auf den folgenden Seiten sollen die für die Arbeit wichtigen Tabellen zu den Phosphatmangelsymptomen und den Verknüpfungen mit anderen Krankheiten sowie die Abbildungen zur Häufigkeit der einzelnen Phosphatmangelsymptome und ihren Kombinationen im Zusammenhang dargestellt werden, um dem Leser die bedeutendsten Daten in einem kurzen Aufriß zu präsentieren.

Tab. 1: Erfassung von Risikofaktoren

Name:

Vorname:

I. Identifikationszahl

T.	M.	J.	Aufnahme-Nr.				
							41

Geburtsdatum Geschl.

Untersuchungsdatum

						42
T.	M.	J.				

II. Angaben zur Person

Größe (cm)

Gewicht (kg)

RR (mm Hg)

			20
			23
			29

syst. diast.

III. Laborwerte

Harnsäure (mg/dl) - Männer 8,0; Frauen 7,0;

Kreatinin (mg/dl)

Harnstoff (mg/dl)

Glucose nüchtern (mg/dl)

Glucose postprandial (mg/dl)

Neutralfett (mg/dl) - bis 175 mg/dl

Cholesterin (mg/dl) - bis 250 mg/dl

Kalium (mval/dl)

Phosphor (mg/dl)

			32
			35
			37
			40
			43
			47
			50
			52
			54

IV. Diagnosen (1 = ja; 2 = nein)

Gicht/Hyperurikämie

Diabetes mellitus

Hyperlipidämie

Fettsucht - mehr als +10 kg nach Broca

Hypertonie - diast. > 95 mm Hg; syst. > 145 mm Hg

	55
	56
	57
	58
	59

Tab. 2: Erhebungsbogen zum Phosphatmangelsyndrom

Name:

Alter:

Geschlecht:

Entlassungsdiagnosen:

ZNS-Symptome:

Ja

Lethargie, Somnolenz, Sopor, Coma

Paraesthesien, Paresen, Muskelsteife

Krämpfe (Petit-mal, Grand-mal)

Hyporeflexie

Tremor

Muskuläre Symptome:

Muskelschwäche, Gehstörung, motorische Störungen, allgemeine Schwäche, Myopathie

Muskelschmerzen

Vegetative Symptome:

Anorexie

Übelkeit und Erbrechen

Schmerzen (Körper, Abdomen etc.)

Hämolytische Zeichen:

Hb g/100ml; Erythrocyten Mio/mm³;

Reticulocyten /mm³; LDH U/l;

Kardiale Dekompensation (Tachykardie):

Pulsfrequenz

Pulmonale Insuffizienz:

Dyspnoe, Tachypnoe, Hyperventilation

Tab. 3: Personendaten und Laborwerte bei 51 Männern
mit Phosphatmangelsyndrom

Variablen	Mittelwert $\pm$ Standardabw.
Alter (Jahre)	54 $\pm$ 15
Größe (cm)	170 $\pm$ 7
Gewicht (kg)	69 $\pm$ 14
RR systolisch (mm Hg)	140 $\pm$ 27
RR diastolisch (mm Hg)	85 $\pm$ 14
Harnsäure (mg/dl)	5,9 $\pm$ 2,2
Kreatinin (mg/dl)	1,2 $\pm$ 0,5
Harnstoff (mg/dl)	17 $\pm$ 9
Glucose nüchtern (mg/dl)	134 $\pm$ 56
Glucose postprandial (mg/dl)	151 $\pm$ 63
Neutralfett (mg/dl)	149 $\pm$ 87
Cholesterin (mg/dl)	202 $\pm$ 67
Kalium (mval/dl)	4,2 $\pm$ 0,7
Phosphor (mg/dl)	1,7 $\pm$ 0,3

Tab. 4: Personendaten und Laborwerte bei 38 Frauen
mit Phosphatmangelsyndrom

Variablen	Mittelwert	±	Standardabw.
Alter (Jahre)	56	±	18
Größe (cm)	159	±	8
Gewicht (kg)	62	±	16
RR systolisch (mm Hg)	134	±	21
RR diastolisch (mm Hg)	84	±	12
Harnsäure (mg/dl)	5,2	±	2,0
Kreatinin (mg/dl)	1,0	±	0,2
Harnstoff (mg/dl)	17	±	9
Glucose nüchtern (mg/dl)	137	±	51
Glucose postprandial (mg/dl)	167	±	71
Neutralfett (mg/dl)	156	±	146
Cholesterin (mg/dl)	196	±	62
Kalium (mval/dl)	4,0	±	0,6
Phosphor (mg/dl)	1,7	±	0,3

Tab. 5: Mittlere Konzentration von Phosphor im Blut
von männlichen Patienten mit Risikofaktoren
(Mittelwert aus 11.076 Männern: $2,99 \pm 0,65$
mg/100ml)

<u>Risikofaktoren</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Phosphor (mg/dl)</u>
Hyperlipidämie (HL)	105	$3,02 \pm 0,50$
HL, Diabetes	60	$2,91 \pm 0,73$
HL, Diabetes, Gicht	15	$3,18 \pm 0,89$
HL, Diabetes, Gicht, Fettsucht	8	$2,93 \pm 0,46$
HL, Diabetes, Gicht, Fettsucht,		
<u>Hypertonie</u>	7	$2,84 \pm 0,55$
Gicht	26	$3,05 \pm 0,56$
<u>Gicht, Diabetes</u>	13	$2,86 \pm 0,81$
Diabetes	92	$2,89 \pm 0,63$
Diabetes, Hypertonie	42	$2,99 \pm 1,23$
Diabetes, Hypertonie, Fettsucht	15	$2,71 \pm 0,60$
Diabetes, Hypertonie, Fett-		
<u>sucht, Gicht</u>	4	$2,82 \pm 1,05$
Fettsucht	41	$2,96 \pm 0,66$
Fettsucht, Gicht	5	$3,18 \pm 0,37$
<u>Fettsucht, Gicht, Diabetes</u>	5	$2,80 \pm 0,53$
Hypertonie	82	$2,89 \pm 0,50$
Hypertonie, Fettsucht	14	$2,95 \pm 0,44$
Hypertonie, Fettsucht, HL	13	$2,93 \pm 0,47$
Hypertonie, Fettsucht, HL, Dia-		
<u>betes</u>	20	$2,86 \pm 0,55$

Tab. 6: Mittlere Konzentration von Phosphor im Blut
von weiblichen Patienten mit Risikofaktoren
(Mittelwert aus 1.101 Frauen: $3,12 \pm 0,57$ mg/
100ml)

Risikofaktoren	Anzahl	Phosphor (mg/dl)
Hyperlipidämie (HL)	114	$3,23 \pm 0,67$
HL, Diabetes	35	$3,03 \pm 0,58$
HL, Diabetes, Gicht	12	$3,60 \pm 0,69$
HL, Diabetes, Gicht, Fettsucht	9	$3,01 \pm 0,48$
HL, Diabetes, Gicht, Fettsucht, Hypertonie	15	$3,28 \pm 0,68$
Gicht	20	$3,57 \pm 0,57$
Gicht, Diabetes	16	$2,91 \pm 0,91$
Diabetes	73	$2,84 \pm 0,60$
Diabetes, Hypertonie	29	$3,00 \pm 0,48$
Diabetes, Hypertonie, Fettsucht	19	$2,84 \pm 0,49$
Diabetes, Hypertonie, Fettsucht, Gicht	7	$3,21 \pm 0,82$
Fettsucht	39	$3,01 \pm 0,39$
Fettsucht, Gicht	7	$3,07 \pm 0,70$
Fettsucht, Gicht, Diabetes	3	$3,33 \pm 0,70$
Hypertonie	59	$3,03 \pm 0,41$
Hypertonie, Fettsucht	19	$3,05 \pm 0,34$
Hypertonie, Fettsucht, HL	22	$3,26 \pm 0,55$
Hypertonie, Fettsucht, HL, Diabetes	25	$3,16 \pm 0,52$

Tab. 7: Mittlere Konzentration von Phosphor im Blut
von männlichen Patienten mit Risikofaktoren
nach steigender Größe geordnet

Risikofaktoren	Anzahl	Phosphor (mg/dl)
Diabetes, Hypertonie, Fettsucht	15	$2,71 \pm 0,60$
Fettsucht, Gicht, Diabetes	5	$2,80 \pm 0,53$
Diabetes, Hypertonie, Fettsucht, Gicht	4	$2,82 \pm 1,05$
Hyperlipidämie, Diabetes, Gicht, Fettsucht, Hypertonie	7	$2,84 \pm 0,55$
Gicht, Diabetes	13	$2,86 \pm 0,81$
Hypertonie, Fettsucht, Hyperlipidämie, Diabetes	20	$2,86 \pm 0,55$
Diabetes	92	$2,89 \pm 0,63$
Hypertonie	82	$2,89 \pm 0,50$
Hyperlipidämie, Diabetes	60	$2,91 \pm 0,73$
Hyperlipidämie, Diabetes, Gicht, Fettsucht	8	$2,93 \pm 0,46$
Hypertonie, Fettsucht, Hyperlipidämie	13	$2,93 \pm 0,47$
Hypertonie, Fettsucht	14	$2,95 \pm 0,44$
Fettsucht	41	$2,96 \pm 0,66$
Diabetes, Hypertonie	42	$2,99 \pm 1,23$
Hyperlipidämie	105	$3,02 \pm 0,50$
Gicht	26	$3,05 \pm 0,56$
Hyperlipidämie, Diabetes, Gicht	15	$3,18 \pm 0,89$
Fettsucht, Gicht	5	$3,18 \pm 0,37$

Tab. 8: Mittlere Konzentration von Phosphor im Blut
von weiblichen Patienten mit Risikofaktoren
nach steigender Größe geordnet

<u>Risikofaktoren</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Phosphor (mg/dl)</u>
Diabetes	73	$2,84 \pm 0,60$
Diabetes, Hypertonie, Fettsucht	19	$2,84 \pm 0,49$
Gicht, Diabetes	16	$2,91 \pm 0,91$
Diabetes, Hypertonie	29	$3,00 \pm 0,48$
Hyperlipidämie, Diabetes, Gicht,		
Fettsucht	9	$3,01 \pm 0,48$
Fettsucht	39	$3,01 \pm 0,39$
Hyperlipidämie, Diabetes	35	$3,03 \pm 0,58$
Hypertonie	59	$3,03 \pm 0,41$
Hypertonie, Fettsucht	19	$3,05 \pm 0,34$
Fettsucht, Gicht	7	$3,07 \pm 0,70$
Hypertonie, Fettsucht, Hyperli-		
pidämie, Diabetes	25	$3,16 \pm 0,52$
Diabetes, Hypertonie, Fettsucht,		
Gicht	7	$3,21 \pm 0,32$
Hyperlipidämie	114	$3,23 \pm 0,67$
Hypertonie, Fettsucht, Hyperli-		
pidämie	22	$3,26 \pm 0,55$
Hyperlipidämie, Diabetes, Gicht,		
Fettsucht, Hypertonie	15	$3,28 \pm 0,68$
Fettsucht, Gicht, Diabetes	3	$3,33 \pm 0,70$
Gicht	20	$3,57 \pm 0,57$
Hyperlipidämie, Diabetes, Gicht	12	$3,60 \pm 0,69$

Tab. 9: Häufigkeit der einzelnen Risikofaktoren bei
2.177 Patienten des Jahres 1977

Risikofaktoren	Männer	Frauen	Prozent
1. Diabetes mellitus	271	245	23,7%
2. Hyperlipidämie	228	232	21,1%
3. Hypertonie	197	195	18,0%
4. Fettsucht	132	175	14,1%
5. Gicht / Hyperurikämie	83	89	7,6%

Tab. 10: Konzentration von Hämoglobin, Erythrocyten,
Retikuloeyten und LDH bei 85 Patienten mit
Phosphormangel

Variable	Mittelwert $\pm$ s	Prozent path. Werte
Hämoglobin	14,3 $\pm$ 2,3 g%	13,75% ($\leq$ 12,0 g%)
Erythrocyten	4,6 $\pm$ 0,75 Mio/mm ³	16,25% ($\leq$ 4,0 Mio/mm ³)
Retikuloeyten	16 $\pm$ 12,2 / mm ³	70,00% ($>$ 10 / mm ³)
LDH	239 $\pm$ 129 U/l	40,00% ($>$ 200 U/l)

Abb. 1: Symptome bei 85 Patienten mit Hypophosphatämie
(anorganischer Phosphor $\leq 2,0$ mg/100ml)

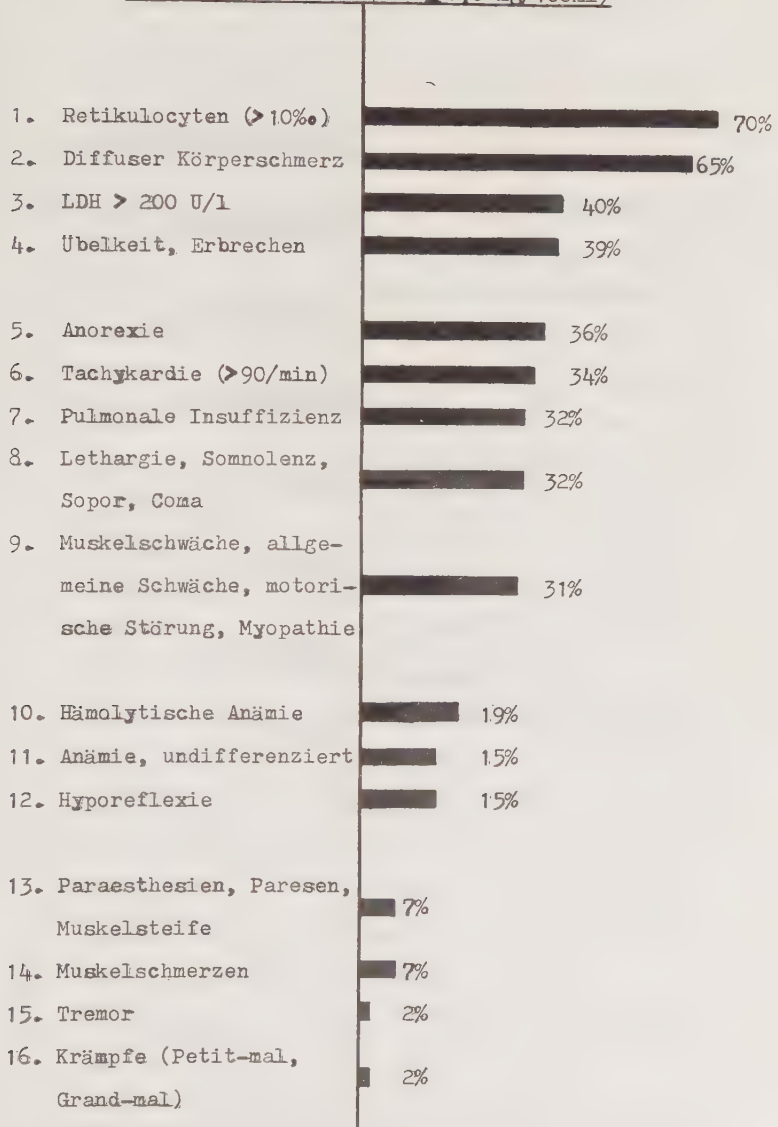
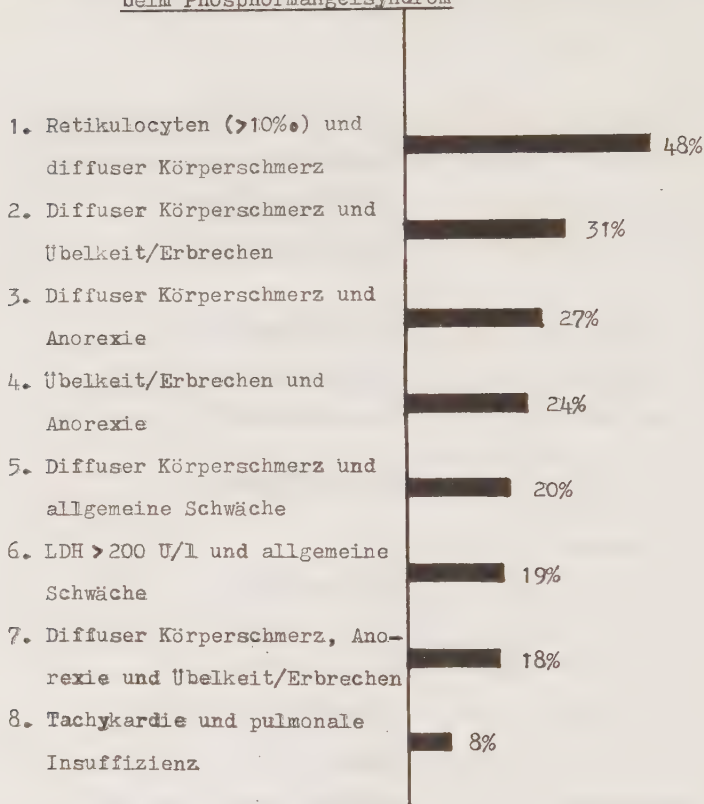


Abb. 2: Häufigkeit der Kombination einiger Symptome
beim Phosphormangelsyndrom



Literaturverzeichnis

- 1.) Amador E., Urban J.: Simplified serum phosphorus analysis by continuous-flow spectrophotometry
Clin. Chem. 18: 1041 (1972)
- 2.) Arbeiter G., Thimme W.: Hypophosphatämie und Atemlähmung Dtsch. med. Wschr. 103: 632 - 637 (1978)
- 3.) Bergmeyer Hans Ulrich: Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim/Bergstraße Verlag Chemie 1970
- 4.) Betro M.G., Pain R.W.: Hypophosphataemia and Hyperphosphataemia in a Hospital Population Brit. med. J. (1): 273 - 276 (1972)
- 5.) Buddecke Eckhart: Grundriß der Biochemie, Berlin New York de Gruyter Verlag 1977
- 6.) Craddock P.R., Yawata Y., van Santen L., Gilbertstadt S.: Acquired Phagocyte Dysfunction: A Complication of the Hypophosphataemia of Parenteral Hyperalimentation New Engl. J. Med. 290: 1403 - 1407 (1974)
- 7.) Daly John A., Ertingshausen Gerhard: Direct method for determining inorganic phosphate in serum with the Centrifichem Clin. Chem. 18: 263 - 265 (1972)
- 8.) Förster Harald, Lacko Ladislaus: Physiologische Chemie, Stuttgart Enke-Verlag 1975
- 9.) Fuller Thomas J., Carter Norman W., Barcenas Camillo, Knochel James P.: Reversible Changes of the Muscle Cell in Experimental Phosphorus Deficiency J. clin. Invest. 57: 1019 - 1024 (1976)

- 10.) Ganong William: Lehrbuch der medizinischen Physiologie, Berlin Heidelberg New York Springer-Verlag 1974
- 11.) Groß Rudolf, Schölmerich Paul: Lehrbuch der Inneren Medizin, Stuttgart New York Schattauer-Verlag 1977
- 12.) Harper Harold A., Löffler Georg, Petrides Petro E., Weiss Ludwig: Physiologische Chemie, Berlin Heidelberg New York Springer-Verlag 1975
- 13.) Heggin Robert: Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Stuttgart Thieme-Verlag 1966
- 14.) Jacob Harry S., Amsden Thomas: Acute Hemolytic Anemia with Rigid Red Cells in Hypophosphataemia New Engl. J. Med. 285: 1446 - 1450 (1971)
- 15.) Keidel Wolf: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, Stuttgart Thieme-Verlag 1975
- 16.) Kleinberger G., Gabl F., Gassner A., Lochs H., Pall H., Pichler M.: Hypophosphatämie bei der parenteralen Ernährung niereninsuffizienter Patienten Wien. klin. Wschr. 90: 169 - 173 (1978)
- 17.) Lang Konrad: Biochemie der Ernährung, Darmstadt Steinkopf-Verlag 1974
- 18.) Newman John H., Neff Thomas A., Ziporin Philip: Acute Respiratory Failure Associated with Hypophosphataemia New Engl. J. Med. 296: 1101 - 1103 (1977)
- 19.) Offermann G., von Herrath D., Delling G.: Idiopathische, hypophosphatämische Osteomalazie Dtsch. med. Wschr. 101: 1684 - 1689 (1976)

- 20.) Oster P., Rieben F.W., Schmidt-Gayk H., Schlierf G.: Lähmungen bei Hypophosphatämie Dtsch. med. Wschr. 102: 1422 - 1423 (1977)
- 21.) Peter Gernot: Klinische Chemie, München Rathgeber-Verlag 1977
- 22.) Ravid Mordchai, Robson Michael: Proximal Myopathy Caused by Iatrogenic Phosphate Depletion JAMA 236: 1380 - 1381 (1976)
- 23.) Riedler G.F.: Thrombocytenzahl, weißes Blutbild und anorganisches Phosphat: drei wertvolle Kriterien zur Diagnose der Sepsis Schweiz. med. Wschr. 102: 497 - 504 (1972)
- 24.) Schettler Gotthart: Innere Medizin, Stuttgart Thieme-Verlag 1976
- 25.) Schmidt Robert, Thews Gerhard: Physiologie des Menschen, Berlin Heidelberg New York Springer-Verlag 1977
- 26.) Sheldon George F., Grzyb Stanley: Phosphate Depletion and Repletion: Relation to Parenteral Nutrition and Oxygen Transport Ann. Surg. 182: 683 - 689 (1975)
- 27.) Siegenthaler Walter: Klinische Pathophysiologie, Stuttgart Thieme-Verlag 1973
- 28.) Silvis Stephen E., Paragas Pablo D.: Paraesthesias, Weakness, Seizures, and Hypophosphataemia in Patients Receiving Hyperalimentation Gastroenterology 62: 513 - 519 (1972)
- 29.) Urbanek R., Witt I., Karitzky D.: Hypophosphatämie als Frühzeichen der Sepsis im Kindesalter Mschr.

Kinderheilk. 123: 593 - 597 (1975)

- 30.) Wolf H.P.: Der initiale Phosphatabfall im Serum
von Gesunden und Leberkranken nach intravenöser
Verabreichung von Hexosen und Zuckeralkoholen

Klin. Wschr. 47: 1084 (1969)

- 31.) Zentrallabor der Medizinischen Universitätsklinik
Erlangen-Nürnberg: Mitteilung zur Technicon-Metho-
de Nr. SG 4-0004 PM 5 - Anorganischer Phosphor,
Erlangen 1975

Danksagung

Ich möchte Herrn Privatdozent Dr. med. habil. Fritz Matzkies für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine jederzeit hilfreiche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit recht herzlich danken.

Außerdem möchte ich auch Frau Schröder und Frau Neuner aus dem Archiv der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg für die Unterstützung beim Aussortieren der benötigten Krankengeschichten sowie Herrn Prof. Dr. med. L. Horbach und seinen Mitarbeitern für die Herstellung der statistischen Datenauswertung meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Ich, Maximilian Harald Rudolf Bock, wurde am 20. 2. 1956 als Sohn des Schwerkriegsbeschädigten Maximilian Bock und dessen Frau Marianne in Windischbergerdorf, Landkreis Cham, geboren.

Von September 1962 bis Juli 1966 besuchte ich die Volksschule Furth im Wald. Im September 1966 wechselte ich in den seit 1968 als Robert-Schuman-Gymnasium Cham selbständigen, humanistisch-neusprachlichen Teil des Josef-von-Fraunhofer-Gymnasiums Cham über, wo ich im Juni 1975 mein Abitur ablegte.

Im November 1975 begann ich das Medizinstudium an der Universität Regensburg und absolvierte nach zweijährigem, vorklinischem Studium im August 1977 die Ärztliche Vorprüfung.

Zum weiteren klinischem Studium wechselte ich im November 1977 an die Universität Erlangen-Nürnberg und legte dort im August 1978 die Erste Ärztliche Prüfung ab.

Anschließend habe ich nach vier Semestern klinischen Studiums im August 1980 die Zweite Ärztliche Prüfung erfolgreich mitgeschrieben.

Im Praktischen Jahr verbrachte ich jeweils 16 Wochen an der Universitätsfrauenklinik Erlangen, an der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Fürth und an der Inneren Abteilung des Städtischen Marienkrankenhauses Amberg. Im Oktober 1981 habe ich den mündlichen und den schriftlichen Teil der Dritten Ärztlichen Prüfung bestanden.

